

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

732

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Luis CASTRO MENDIVIL

Né le 29 Août 1900, à Cajamarca (Pérou)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'HÉRÉDITÉ DANS LA PATHOLOGIE
HUMORALE

Président : M. LOEPER, professeur.

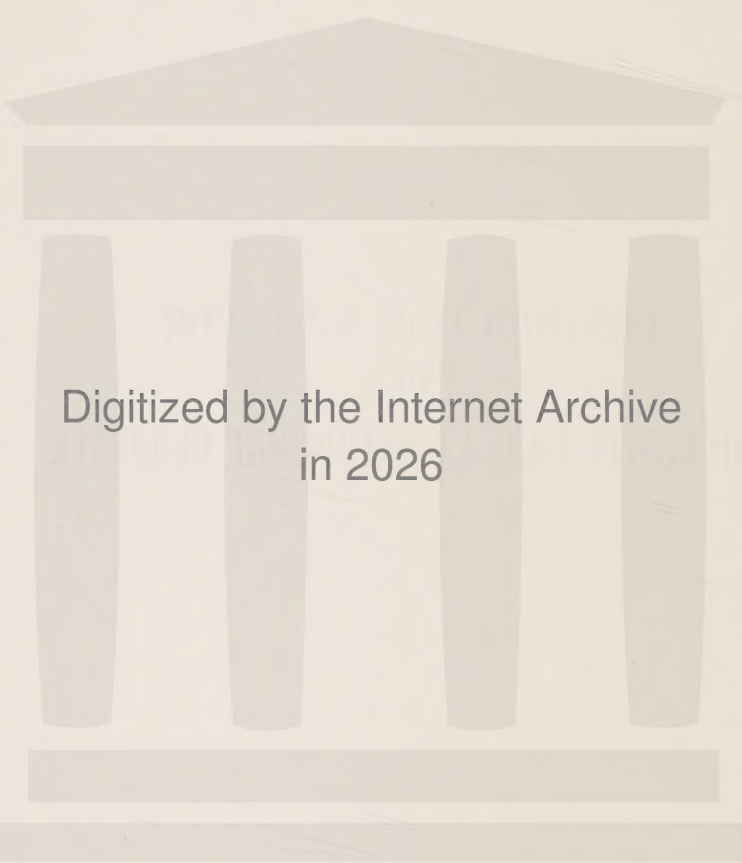
PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE 23,

1935

285

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'HÉRÉDITÉ DANS LA PATHOLOGIE HUMORALE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Luis CASTRO MENDIVIL

Né le 29 Août 1900, à Cajamarca (Pérou)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'HÉRÉDITÉ DANS LA PATHOLOGIE
HUMORALE

Président : M. LOEPER, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE 23,

—
1935

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM. ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBÉ.
Clinique des maladies des enfants	LEREBoullet.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux.	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N ..
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose.	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BOULIN . . . Pathologie médicale.
 BULLIARD . . . Histologie.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 DOGNON . . . Physique.
 FEY . . . Urologie.
 GALLIARD . . Parasitologie.
 GASTINEL . . Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. . Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET . . . Physiologie.
 GIROUD . . . Histologie.
 HAGUENAU. . Pathologie médicale.
 HAGPHEN . . Oto-rhino-laryngologie
 HAZARD . . . Pharmacologie.
 HUGUENIN. . Anatomie pathologique
 JOANNON . . . Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME . . . Obstétrique.
 LANTUÉJOUL . Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEMAIRE . . . Pathologie expérimentale.
 LEVEUF. . . Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN . . . Pathologie médicale
 OBERLING. . Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 RICHTET . . . Physiologie.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 SÉNÈQUE . . . Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE . . Pathologie expérimentale.
 TURPIN . . . Pathologie médicale.
 VIGNES. . . Obstétrique.
 WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE. . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET . . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX. . . Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI . .	} Clinique médicale.	BASSET. .	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE		BROCC . .	
AUBERTIN .		CADENAT .	
BRULÉ . .		GATELLIER.	
CHABROL. .		HEITZ-BOYER	
CHIRAY . .		MOURE. .	
DONZELOT .		QUÉNU. .	
DUVOIR . .		SCHWARTZ	
LIAN . . .		VELTER .	
PASTEUR-VAL- LÉRY-RADOT			
ÉZARY . .			

ECALLE . .	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT. .	
LE LORIER .	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER. .	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE.	Puériculture.
FREY.	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

JE DÉDIE CETTE THÈSE

A

MES CHERS MORTS

dont je conserverais toujours pieusement le souvenir intact.

MA MÈRE BIEN-AIMÉE

MADAME ELVIRA MENDIVIL DE CASTRO

MON PÈRE

MONSIEUR VICTOR CASTRO IGLESIAS

Avocat.

Ancien Sénateur.

Ancien Ministre

MON ONCLE

MONSIEUR GENARO CASTRO IGLESIAS

Ancien Directeur de la Banque de la Nation.

A MA TANTE

MADAME AURORA DE CASTRO IGLESIAS

*à qui je dois tant depuis
mon enfance. Ce modeste té-
moignage de mon amour fi-
lial et de ma profonde grati-
tude.*

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine
Professeur de Thérapeutique à la Faculté
de Médecine de Paris.

Commandeur de la Légion d'Honneur.

Membre de l'Académie de Médecine.

*qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.*

*En témoignage de respec-
tueuse reconnaissance.*

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HÉRÉDITÉ DANS LA PATHOLOGIE HUMORALE

INTRODUCTION

Les faits qui résultent des découvertes de la science pure pénètrent en général assez lentement dans la pratique médicale. En matière d'hérédité, la médecine vit encore sur des notions anciennes en contradiction complète avec tout ce que nous apprend la science génétique moderne. Par maladies héréditaires, on comprend encore trop souvent uniquement les maladies infectieuses chroniques transmises de la mère à l'enfant.

La science de l'hérédité est la branche de la biologie qui est actuellement le plus près des sciences exactes, grâce à des recherches systématiques entreprises en Amérique depuis un quart de siècle. La transmission mendélienne et chromosimique des caractères est actuellement très bien connue dans toutes ses lois et même dans toutes ses anomalies. Il est tout à fait étonnant que la médecine n'ait pas encore profité de ses enseignements pour réviser complètement nos connaissances sur les maladies héréditaires. A vrai

dire, les notions génétiques commencent peu à peu à pénétrer dans la médecine, mais les principaux efforts ont été réalisés aux États-Unis et en Allemagne où l'Eugénique est basée principalement sur l'hérédité mendélienne.

L'hérédité est assez négligée dans l'étiologie des maladies en France et, d'une façon générale, dans les pays latins. La seule cause que l'on admet est l'hérédosyphilis sans doute pour la raison qu'elle ne possède pas le caractère irrémédiable de l'hérédité mendélienne. On a l'impression que l'esprit latin répugne à reconnaître l'existence de causes morbides absolument fatales, survenant avec la régularité et la fatalité de l'hérédité chromosomique. Nous tâcherons de montrer au long de ce travail que l'hérédité mendélienne est loin d'être cette fatalité inexorable que l'on s' imagine. Les maladies héréditaires sont susceptibles d'être améliorées et même guéries au même titre que les maladies acquises. S'il est vrai que le génotype est fixe et immuable, il est également incontestable que le phénotype peut être radicalement transformé par la thérapeutique et l'on voit des sujets génotypiquement malades être phénotypiquement des individus absolument bien portants.

*
* *

Nous avons choisi parmi les maladies héréditaires, celles qui se manifestent essentiellement par des modifications du milieu intérieur. Les plus anciennement

et les mieux connues des maladies héréditaires sont avant tout des anomalies de la constitution morphologique ou du système nerveux. Il s'agit là d'affections congénitales dont l'hérédité saute aux yeux et n'a jamais fait le moindre doute. Il en est loin d'être de même pour des affections humorales qui n'apparaissent pas toujours dès la naissance et dont la complexité ne permet pas toujours une explication simple.

D'ailleurs les données génétiques sont plus rares et de valeur moins convaincante pour les maladies de la nutrition que pour les vices de conformation. Les cadres même de la pathologie humorale sont moins nettement tracés que les limites des malformations osseuses, tégumentaires, musculaires, etc. Dans notre travail nous étudierons les affections des glandes endocrines, ces glandes étant les sources les plus importantes ou tout au moins les mieux connues des substances actives circulantes. Nous étudierons ensuite les modifications du milieu intérieur qui ne sont pas dues à un trouble endocrinien connu. Nous consacrerons un chapitre spécial aux diathèses qui sont les entités humorales héréditaires les plus anciennement soupçonnées. Enfin, nous étudierons quelques données sur l'hérédité des maladies dites allergiques qui nous éclaireront sur le problème important de l'hérédité de la prédisposition morbide.

Cette étude analytique des maladies héréditaires humorales sera précédée d'un bref aperçu sur la notion actuelle de l'hérédité, sur l'étiologie de l'héré-

dité pathologique et sur le diagnostic de la nature héréditaire des maladies. Enfin, à la fin de notre travail, nous résumerons les moyens de thérapeutiques prophylactiques et curatifs dont on dispose actuellement contre les maladies héréditaires. La prophylaxie consiste essentiellement en mesures eugéniques publiques ou privées et la thérapeutique curative est soit pathogénique, soit symptomatique soit enfin du domaine de la thérapeutique constitutionnelle qu'Aschner a remis récemment en honneur.

Nous pensons que l'ampleur du sujet d'une part, l'importance des données modernes d'autre part justifient l'intérêt qu'on devrait porter à l'hérédité dans les troubles humoraux et dans les maladies de la nutrition.

CHAPITRE PREMIER

I

LA NOTION ACTUELLE DE L'HÉRÉDITÉ

Les faits fondamentaux qui dominent la science de l'hérédité sont les découvertes de Mendel et la remarquable synthèse des mutations de la *Drosophile* par Morgan et son école. Parmi les auteurs plus récents, en particulier ceux qui ont étudié l'hérédité pathologique de l'Homme, citons Goldschmidt, Gates, Siemens, Saller, etc. Nous ne pouvons donner ici qu'un aperçu très bref des notions génétiques actuelles mais il permettra peut-être de concevoir leur importance pour la pathologie.

Les caractères de chaque individu sont représentés dans le noyau des cellules germinales au niveau des chromosomes. On sait que dans chaque cellule germinale il existe un nombre n de chromosomes, caractéristique pour l'espèce. Au moment de la fécondation les chromosomes du spermatozoïde s'unissent à ceux de l'ovule et l'œuf fécondé possède un nombre $2n$ chromosomes. On comprend donc que par le fait de la fécondation et par l'union des chromosomes paternels et maternels, l'œuf reçoit les caractères du père et de la mère. Or, parmi ces caractères, on distingue deux catégories, des caractères dominants et des

caractères récessifs. Les caractères dominants sont ceux dont un suffit pour la transmission; par contre, pour qu'un caractère récessif se transmette, il doit être représenté aussi bien chez le père que chez la mère. Nous verrons l'importance capitale de cette distinction pour les caractères pathologiques. Lorsqu'un individu malade procréé avec un sujet sain, la descendance ne présentera une manifestation morbide que si la maladie est dominante. Si elle est récessive, les descendants seront bien portants mais transmettront le caractère récessif à leurs enfants, jusqu'au moment où ces caractères rencontreront leur « alléломorphe » qui leur permettra de devenir patents.

Des recherches précises ont montré que le nombre des chromosomes n'est pas exactement le même dans les deux sexes. Dans l'un des sexes (masculin chez l'Homme), les cellules somatiques possèdent en réalité un nombre impair, $2n + 1$ chromosomes. Lors de la réduction chromatique, il se forme deux catégories de spermatozoïdes, les uns ayant n chromosomes, les autres $n + 1$ chromosomes. Selon les théorie de l'hérédité du sexe, la première catégorie de spermatozoïde unie à un ovule donnera une femelle, la seconde donnera un mâle. Or, sur ce chromosome supplémentaire ou chromosome X peuvent se localiser également des caractères ou gènes pathologiques. C'est l'explication de l'hérédité liée au sexe dont nous verrons des exemples.

Les notions extrêmement schématiques que nous venons de résumer ne peuvent, bien entendu, donner

une idée exacte de la complexité des faits. Une maladie, telle qu'on la représente en clinique, résulte souvent de l'existence de plusieurs gènes pathologiques qui ne vont pas toujours ensemble. En effet, chaque chromosome résulte de l'union d'une multitude de gènes et cependant chaque chromosome représente une unité au point de vue de l'assemblage définitif des gènes dans l'œuf fécondé. Nous verrons plus loin des exemples de ce que nous mentionnons ici d'une façon abstraite.

En dehors de l'extrême complexité des faits normaux il faut encore tenir compte des anomalies de l'assemblage des chromosomes, particulièrement bien étudiées pendant ces dernières années.

II

ÉTIOLOGIE DES MALADIES HÉRÉDITAIRES

L'essentiel à retenir de la conception actuelle de l'hérédité, c'est qu'un caractère une fois inscrit dans le *génotype* d'une espèce devient absolument définitif et fera désormais partie du patrimoine héréditaire de tous les descendants, ce qui ne veut pas dire, bien entendu, qu'il se manifestera chez tous ces descendants, surtout s'il est récessif.

Ce caractère définitif contraste avec les autres conceptions de l'hérédité qui ont eu cours jusqu'à ces dernières années. L'hérédité de la syphilis ou de la tuberculose ou même celle des intoxications chroniques comme l'alcoolisme en premier lieu n'est pas une hérédité mendélienne, chromosomique; c'est l'action d'une cause morbide, provenant des parents, sur le descendant. Cette cause peut, à la suite d'un traitement approprié, disparaître chez le descendant, sans jamais reparaître dans les générations futures.

Nous touchons à ce propos au problème très important de l'hérédité des caractères acquis. Malgré quelques faits troublants réunis dans un article récent par Turpin, on ne peut aujourd'hui admettre

qu'une modification acquise de la conformation morphologique, du comportement psychique ou de la composition chimique puisse se transmettre à la descendance.

Il semble bien que le seul moyen qui permette de créer des maladies héréditaires est la *mutation*. Le mécanisme fondamental de la mutation est la modification de la composition chromosomique de la cellule germinale. Pour qu'une mutation se produise, il faut donc qu'une cause quelconque ait agi sur ces cellules et y ait déterminé des perturbations qui se déclencheront chez les descendants par une maladie.

Le déterminisme des mutations est encore très peu connu actuellement. Les nombreuses mutations observées par Morgan et ses élèves sur la *Drosophile* semblaient survenir d'une façon absolument spontanée. Leur existence démontre cependant que les mutations se produisent constamment et non seulement pendant des périodes de sensibilité particulière comme l'ont prétendu des biologistes qui essayèrent d'expliquer l'évolution par les mutations.

Sur des végétaux et des animaux inférieurs il semble bien que certains facteurs physiques (température, radiations, etc.) peuvent faire apparaître des mutations. Siemens suppose donc que ces mêmes *facteurs physiques* peuvent agir également chez l'homme soit sous forme de rayons X, de rayons cosmiques soit sous forme de changements radicaux du climat.

Ce même auteur pense que les *intoxications chroniques*, comme l'alcool, le plomb, les stupéfiants, etc.,

peuvent jouer un rôle dans le déterminisme des mutations et, par conséquent, dans l'étiologie des maladies héréditaires. Les données de Johannsen, de Whitney, etc. semblent confirmer cette hypothèse.

On pense de même des *infections chroniques* comme la syphilis ou la tuberculose. Rien ne s'oppose, en effet, à ce que ces infections lèsent assez profondément le tissu germinatif pour déterminer des altérations chromosomiques.

En réalité, tous ces facteurs étiologiques restent encore hypothétiques. La raison en est que seulement une faible proportion des mutations est dominante. Les caractères récessifs n'arrivent à se manifester que fort tard. Ainsi, Lenz a montré qu'une maladie héréditaire est apparue il y a quelques années dans la descendance d'un alcoolique qui a vécu au XVIII^e siècle. La maladie a apparue à la suite d'un mariage consanguin, les deux procréateurs étant les descendants de cet alcoolique. D'un autre côté, il faut savoir aussi qu'une proportion importante de mutations sont léthales et l'on ne sait pas si la mortalité ou la fréquence des avortements chez certains individus n'est pas due à des mutations.

Malgré les difficultés de leur mise en évidence, ce sont les mutations qui semblent représenter le mécanisme le plus probable de la pathogénie héréditaire.

III

DIAGNOSTIC DE LA NATURE HÉRÉDITAIRE

Nous voulons parler dans ce chapitre des moyens d'investigations généraux qui ont permis d'affirmer la nature héréditaire de certaines maladies et aussi des procédés de diagnostic particuliers que le médecin doit mettre en œuvre pour dépister l'hérédité dans l'étiologie d'un cas. Car il n'est peut-être aucune maladie parmi celles que nous allons étudier qui soit strictement héréditaire. Ce sont des maladies qui sont tantôt dues à une cause acquise tantôt consécutives à une transmission héréditaire.

Un premier facteur du diagnostic, de valeur d'ailleurs assez relative, est l'*absence de causes actuelles*. Il est toujours difficile de démontrer l'absence complète d'une telle cause, d'autant plus que des facteurs pathogènes acquis peuvent remonter souvent à plusieurs années. D'un autre côté, l'existence précise d'une cause extérieure ne peut exclure complètement l'intervention d'un facteur héréditaire comme nous le verrons pour la prédisposition morbide.

L'*anamnèse familiale* est un des moyens d'investigation les plus importants à mettre en œuvre. Riedel

a insisté récemment sur la manière dont celle-ci doit être faite en s'étendant non seulement sur les ascendants directs mais aussi sur toutes les branches collatérales, les 2 parents, les 4 grands-parents, les 8 arrière-grands-parents, etc. C'est en établissant une véritable généalogie pathologique de la famille qu'on arrive à prouver l'hérédité dans une maladie. Là aussi il faut éliminer certaines causes d'erreur comme l'existence de facteurs acquis communs aux membres d'une même famille : contagion, facteurs professionnels, climatiques, raciaux, etc. Il y a encore des coïncidences contre lesquelles Siemens met en garde, en donnant des exemples curieux.

Les *relations numériques mendéliennes* seraient d'un puissant secours si l'on pouvait compter sur elles. Cependant, il faut savoir que ces rapports numériques sont d'une valeur purement statistique et ne s'observent strictement que sur de très grands nombres. La descendance de l'homme est trop pauvre pour qu'on puisse y appliquer les proportions de Mendel.

La survenue simultanée de la maladie chez des *jumeaux* est un appoint considérable pour en montrer la nature héréditaire possible. Cette méthode, surtout étudiée par Siemens donne parfois des résultats surprenants. Il est cependant indispensable d'éliminer là encore les coïncidences, la contagion et les facteurs physiques et toxiques communs. Les observations les plus probantes ont été faites sur des jumeaux vivant séparés l'un de l'autre.

La survenue de la maladie dans une même *race* peut donner une présomption en faveur de sa nature héréditaire, étant donné la composition semblable du patrimoine héréditaire chez les individus d'une même race, mais il faut encore tenir compte du climat, de l'alimentation, de la profession et d'une façon générale de tous les facteurs inhérents au milieu.

L'existence d'une maladie chez des individus issus d'une *union consanguine* est un facteur important du diagnostic. C'est, en effet, un mode de révélation pour un caractère pathologique récessif.

L'évolution et l'aspect clinique ne fournissent guère de résultats intéressants. Les maladies héréditaires ne surviennent pas forcément à la naissance; elles n'apparaissent même pas au même âge chez les divers sujets. Parfois même un descendant présente la maladie avant qu'elle ait apparu chez l'ascendant.

On voit donc combien il est difficile d'établir la nature héréditaire des maladies. Les moyens de diagnostic sûrs sont inconstants et rares, les autres de valeur trop incertaine.

IV

L'HÉRÉDITÉ DANS LES AFFECTIONS ENDOCRINIENNES

Les recherches toutes récentes de Haldane ont montré les relations étroites des gènes déterminant les caractères héréditaires avec les glandes à sécrétion interne. Il semble bien que dans le déterminisme morphologique aussi bien que dans celui des caractères chimiques de l'individu, les gènes agissent en grande partie par l'intermédiaire des glandes endocrines. Cette filiation des phénomènes a une importance considérable pour la thérapeutique des maladies héréditaires comme nous le verrons plus loin.

Pour ce qui concerne les caractères staturaux, il semble que les gènes peuvent agir par l'intermédiaire de l'*hypophyse*. Parmi les affections de cette glande, la possibilité d'une transmission héréditaire a été soulevée pour l'acromégalie et pour le diabète insipide. Grote a trouvé la coexistence familiale fréquente de l'acromégalie, sans que l'on puisse connaître exactement le mode de transmission de la maladie.

Les études de Weil et de Bulloch ont montré que dans un assez grand nombre de cas le diabète insipide pouvait se transmettre selon le mode de l'héré-

dité dominante. La maladie pourrait cependant sauter des générations ce qui montre que la dominance n'est pas tout à fait régulière. Gossage a compté dans 4 familles 43 malades et 50 individus indemnes, ce qui réalise tout à fait des proportions mendéliennes.

Parmi les affections *thyroïdiennes*, on a tenté de rechercher l'hérédité dans les goîtres endémiques, dans le myxœdème et dans la maladie de Basedow. Pour le goître endémique, la difficulté est dans la coexistence de conditions alimentaires, climatiques, etc. qui rendent la notion de l'hérédité inutile. Certaines formes de myxœdème sporadique se transmettraient selon le mode dominant limité au sexe féminin (Bluhm). La maladie de Basedow serait souvent héréditaire suivant le mode dominant lié au sexe, avec la proportion de 11 femelles sur 1 mâle. Dans d'autres généalogies on trouve plutôt une dominance sans rapport avec le sexe (Saller).

L'hérédité du *diabète* semble bien avoir été démontrée par des documents importants. Ainsi, Michaelis a observé un diabète mortel chez deux jumeaux univitellins. On trouve le diabète juvénile très souvent dans la même famille, en particulier à la suite d'unions consanguines (v. Noorden). Récemment, Pannorst a étudié le diabète chez 5 paires de jumeaux et est arrivé à la conclusion que le diabète se transmet suivant le mode récessif. L'enquête de K. Maddox et M. Scott sur la parenté de 250 diabétiques, arrive aux mêmes conclusions.

La transmission héréditaire a été soulevée à pro-

pos d'autres maladies endocriniennes mais sans preuves sérieuses, aussi n'en tiendrons-nous pas compte ici. Quant aux maladies qui relèvent d'une atteinte complexe du système endocrinien, nous y reviendrons plus loin.

CHAPITRE DEUXIÈME

I

LES MODIFICATIONS HUMORALES MAL DÉFINIES. LES DIATHÈSES

Nous avons réuni dans ce chapitre un certain nombre de modifications humorales ou de maladies dues à de telles modifications qui ne sont pas consécutives à un trouble reconnu des glandes à sécrétion interne. Parmi ces modifications, un certain nombre ont déjà été réunies dans l'ancienne médecine sous le nom de diathèses.

Les diathèses ne semblent pas représenter des unités génétiques. Tantôt on trouve dans une généalogie, l'arthritisme, la goutte, l'artériosclérose, les dispositions allergiques réunies, tantôt on trouve surtout nettement transmissibles certains petits caractères cliniquement accessoires comme l'alcaptonurie, la cystinurie, etc.

Parmi les *troubles du métabolisme des graisses*, la disposition à l'obésité semble pouvoir être de nature héréditaire. D'après Lenz, l'obésité se transmettrait sur le mode dominant lié au sexe. Pour Weitz, elle serait simplement dominante. Certaines lipodystrophies familiales sont nettement dominantes comme le montrent les généalogies publiées par J. Bauer.

Quant à l'hérédité de la maigreur, il n'existe **actuellement** aucun document intéressant.

L'artériosclérose, la sclérose rénale, l'hypertension sont des maladies qui se retrouvent souvent dans les générations successives d'une même famille. On connaît des familles où l'on meurt régulièrement d'hémorragie cérébrale ou d'angine de poitrine. Malgré la fréquence de ces faits ou peut-être même à cause d'elle, on ne sait pas encore comment cette disposition se transmet-elle.

L'hérédité de la *goutte* est également bien connue. Elle a servi de prétexte à l'un des essais de Montaigne sur l'hérédité. Il est vraisemblable que la goutte soit dominante.

La disposition à certaines dystrophies constitue également une diathèse dont certaines particularités ont été étudiées. Il semble ainsi que la myotonie atrophique ou hypertrophique (maladie de Thomssen) soit souvent héréditaire suivant le mode tantôt dominant (Henke et Seeger), tantôt récessif (Hauptmann).

Notons à ce propos que la disposition à l'ulcère gastro-duodénal a été également retrouvée au cours de générations successives. Grote a trouvé que dans deux tiers des cas l'ulcère était familial. Bauer et Aschner concluent après l'étude d'un nombre considérable de cas que le mode de transmission est récessif. Tout récemment, Appelmans et Clayesoons ont décrit l'ulcère gastrique chez deux jumeaux. Ces auteurs pensent à l'hérédité de certains facteurs prédis-

posant à l'ulcère (hyperacidité, anomalies de la motilité, etc.).

Parmi les modifications sanguines, l'hérédité de l'hémophilie est l'un des faits les plus anciennement connus et nous n'y insistons pas. L'hémophilie se transmet selon le mode récessif lié au sexe, la maladie ne frappant que les mâles mais elle est transmise par les femelles.

La cholémie familiale est connue depuis les descriptions des auteurs français, en particulier celle de Gilbert. La transmission est régulièrement dominante (Meulengracht).

La disposition aux lithiases serait, d'après Grote, très souvent héréditaire mais on ne sait rien sur les modalités de la transmission. La formation des calculs est sous la dépendance de facteurs chimiques multiples et complexes qui sont déterminés sans doute par plusieurs gènes héréditaires.

Il en est certainement de même pour les diathèses complexes dont nous avons vu l'arthritisme, l'obésité, la goutte, le pléthore, etc. La diathèse lymphatique ou l'adénoïdisme sont déjà assez mal caractérisés cliniquement pour pouvoir être attribués à une cause simple. Les jeux des facteurs héréditaires se combinant selon des modes infiniment variés, les uns dominants, les autres récessifs ou mêmes conditionnés par les sexes arrivent à expliquer l'infinie variété des caractères cliniques.

C'est d'ailleurs tout le problème des *constitutions* tant normales que pathologiques. Les chromosomes

se mélangeant combinent les caractères paternels et maternels de manière à en faire quelque chose de tout nouveau. Le jeu de la transmission héréditaire arrive ainsi à créer des êtres toujours différents des autres tout en conservant les caractères fondamentaux de l'espèce.

II

LES MALADIES ALLERGIQUES ET LA PRÉDISPOSITION MORBIDE

Tout semble indiquer que le comportement humoral vis-à-vis des substances étrangères à l'économie peut être, dans une très large mesure, héréditaire. Parmi les faits qui concernent ce domaine, il importe d'insister sur la sensibilité vis-à-vis de ces substances et sur l'immunité. La notion extrêmement complexe et vague de terrain dans les maladies infectieuses repose essentiellement sur ces deux catégories de faits.

Nous allons d'abord étudier les faits d'*allergie* dont la fréquente hérédité a été soulignée par Balyeat, par Saller et par bien d'autres auteurs encore. L'asthme est le mieux connu des maladies allergiques héréditaires. Trousseau avait déjà montré que des crises d'asthme semblables peuvent frapper des jumeaux. Mudge a montré le caractère familial fréquent de cette maladie. Parmi les autres maladies allergiques dans l'étiologie desquelles l'hérédité intervient, il convient de citer l'urticaire, le rhume des foins, l'œdème de Quincke, la migraine, etc.

D'ailleurs l'hérédité allergique semble jouer en

bloc. Dans la descendance d'un asthmatique on retrouve des malades souffrant de migraine, d'urticaire d'eczéma, etc. D'après Balyeat, l'aptitude à devenir spécifiquement hypersensible serait due au jeu d'un seul facteur dominant. L'agent sensibilisant n'est pas forcément le même ni la manifestation allergique.

On retrouve la même transmission héréditaire dans l'*idiosyncrasie* (Leidig; Siemens).

*
* * *

Si l'on admet que la possibilité d'une sensibilisation spécifique constitue un caractère héréditaire, on doit également accepter la notion d'une immunité héréditaire. D'ailleurs c'est l'explication la plus vraisemblable d'un certain nombre de faits réunis sous le nom d'immunité naturelle.

D'une façon plus générale, le comportement d'un organisme vis-à-vis d'un agent pathogène est probablement sous l'influence de nombreux facteurs héréditaires. Cela explique la coïncidence extraordinaire de maladies infectieuses chez des jumeaux. On a noté en particulier l'existence fréquente de la tuberculose chez des jumeaux univitellins même en dehors de toute cohabitation. Münter pense que la prédisposition à la tuberculose est un facteur unique récessif. L'interprétation de ces cas est assez malaisée d'ailleurs. On peut toujours admettre que les jumeaux ont subi ensemble l'infection intra-utérine. Cependant, les faits les plus extraordinaires concernent l'iden-

tité de la localisation et de l'évolution de leurs lésions. Cela ne peut s'expliquer que par une communauté du terrain. Dernièrement H. Koch a décrit la survenue simultanée d'un érythème noueux chez des trijumeaux. L'auteur qui croit à la nature tuberculeuse de l'érythème noueux, tente l'explication des localisations du virus par un facteur héréditaire.

Nos connaissances sont encore tout à fait rudimentaires dans ce domaine, mais il est tout à fait vraisemblable que le terrain dans les maladies est une question d'hérédité des propriétés humorales.

III

PROPHYLAXIE DES MALADIES HÉRÉDITAIRES

Depuis quelques années, une des branches les plus jeunes de l'Hygiène, l'Eugénique a pris dans certains pays une prépondérance nette sur tous les autres moyens thérapeutiques. *A priori*, il est évident que l'Eugénique représente la préoccupation prophylactique, hygiénique au maximum puisqu'elle tend à sélectionner les individus dans le but d'éliminer les plus débiles et multiplier les résistants.

Une Eugénique scientifique, rationnelle et précise ne peut être basée que sur des données rigoureuses. Or, ces données, comme nous venons de le voir pour la pathologie humorale, sont encore bien loin de posséder toute la précision nécessaire.

Ce défaut de base apparaît surtout lorsqu'on envisage les mesures d'eugénique qui peuvent être considérées comme négatives. En effet, il existe dans certains états de l'Amérique du Nord et en Allemagne des lois édictant la stérilisation des sujets dont la descendance est indésirable. La liste actuelle des maladies justiciables d'une stérilisation eugénique ne comprend jusqu'ici que des maladies nerveuses et

mentales et certaines malformations. Cependant, en Allemagne on a discuté l'opportunité d'une stérilisation des diabétiques.

Des mesures négatives même moins radicales telles que le certificat prénuptial entraînant un *veto* matrimonial tel qu'il est en usage dans les pays scandinaves ou le *birth control* des Anglais se sont révélées soit trop sévères soit inopérantes.

Au point de vue d'une eugénique générale, tendant à améliorer la race, les mesures *positives* semblent plus rationnelles. Encourager la procréation chez les individus les plus aptes, les plus sains, voilà certes un programme plus séduisant. Du fait de cette eugénique positive, on laisserait à la sélection naturelle le soin d'éliminer les inaptes. En pratique cependant tout cela est bien plus difficile à réaliser. L'assortiment des couples humains ne se fait pas sur commande, rationnellement comme la sélection des animaux domestiques. Dans bien des cas, un individu sain est attiré par un sujet taré et il est fort douteux que même des dispositions légales y puissent quelque chose.

En fait d'interdiction, le maximum qu'on puisse espérer c'est d'empêcher les mariages consanguins dont l'influence néfaste est surabondamment démontrée. Cette seule mesure pourra déjà avoir pour résultat d'éliminer un certain nombre de maladies se transmettant sur le mode récessif.

Il existe encore une troisième sorte d'eugénique, celle qui est avant tout pratiquée en France, c'est

l'eugénique corrective (Paucot). Elle est basée sur l'idée que les tares transmissibles sont susceptibles de disparaître par la thérapeutique. Malheureusement, cette méthode qui donne des résultats remarquables dans la syphilis héréditaire est absolument inopérante dans l'hérédité mendélienne. Même lorsque les parents sont phénotypiquement sains, ils transmettent à leur descendance un génotype malade et sans que nous puissions y apporter la moindre correction.

IV

MOYENS THÉRAPEUTIQUES CURATIFS

Les mesures draconiennes dont les maladies héréditaires sont l'objet, sont basées sur une idée de fatalité irrémédiable qui, à nos yeux, ne se justifie que pour les grandes malformations anatomiques. En effet, pour ce qui concerne la pathologie humorale, rien ne subsiste de cet aspect effrayant. Qu'un diabète soit héréditaire ou non, il sera traité de la même façon et il sera susceptible d'être amélioré par une thérapeutique appropriée.

Les travaux récents de Haldane ont bien mis en évidence une distinction fondamentale entre le génotype et le phénotype pathologiques. Le génotype, comme on le sait représente l'ensemble des caractères héréditaires tels qu'ils se trouvent déterminés dans l'œuf fécondé. Le génotype ne se présente jamais à l'état pur. Dès le nouveau-né, le génotype se trouve modifié par des éléments acquis pendant la vie intra-utérine et qui forme le commencement de la constitution phénotypique.

Si l'œuf fécondé est porteur d'un gène pathologique dominant ou d'un couple de gènes pathologiques récessifs, il est évident que le génotype sera

pathologique et le restera définitivement non seulement chez l'individu lui-même mais aussi chez ses descendants. Théoriquement donc une maladie héréditaire échappe à toute intervention médicale autre que l'Eugénique coercitive. Cependant, pratiquement les éléments phénotypiques jouent dans la personnalité morbide un rôle au moins aussi grand que les éléments génotypiques.

Par exemple, chez un sujet il peut y avoir une détermination génotypique anormale d'une glande endocrine comme le pancréas. Ce sujet sera donc génotypiquement un diabétique mais dès qu'on lui administrera de l'insuline, il cessera de présenter toutes les manifestations de sa maladie tout en gardant son génotype malade.

Tous ces faits nous indiquent que les maladies humorales héréditaires peuvent parfaitement s'arranger par une thérapeutique appropriée soit pathogénique soit symptomatique.

*
* *

Aschner s'est fait le promoteur d'une méthode de traitement qu'il qualifie de constitutionnelle dont le but serait de modifier la constitution de l'individu. Il s'agit de ne pas se faire des illusions à ce sujet. On ne peut changer, à l'état actuel de nos connaissances que la constitution phénotypique d'un individu, le génotype reste immuable. Cependant, comme nous venons de le voir, pratiquement une modification du

phénotype est suffisant pour guérir le malade. Les moyens actuels de cette thérapeutique constitutionnelle sont assez précaires mais il n'est pas douteux qu'une connaissance approfondie des échanges humoraux ne nous permette un jour de suppléer par des modifications judicieuses du phénotype aux anomalies de la constitution génotypique.

CONCLUSIONS

1° L'hérédité mendélienne semble avoir été négligée jusqu'ici dans l'étiologie des maladies et en particulier dans celles des troubles humoraux. L'état actuel de nos connaissances sur l'hérédité justifie cependant un intérêt plus grand. Nous avons décrit sommairement les trois modes principaux de transmission des caractères pathologiques : dominant, récessif et lié au sexe;

2° Les maladies héréditaires sont dues à des modifications chromosomiques définitives des cellules germinales. Ces modifications semblent se produire par mutations dont le mécanisme nous échappe encore mais où certaines radiations ou certaines actions chimiques peuvent jouer un rôle;

3° Le diagnostic de la nature héréditaire d'une maladie se base sur des données de valeur inégale. Notons surtout l'importance de l'anamnèse familiale, remontant aussi loin que possible, la survenue de la maladie chez des jumeaux et l'existence d'une union consanguine dans l'ascendance immédiate;

4° Parmi les maladies endocriniennes, le rôle de l'hérédité a été mis en évidence surtout dans le diabète à transmission récessive. L'hérédité a encore été soulevée dans l'acromégalie et dans les goîtres;

5° Parmi les troubles de la nutrition, un grand nombre semblent pouvoir se transmettre par l'hérédité mendélienne : obésité, goutte, diverses dystrophies, ulcères digestifs, etc., mais leur mode semble très complexe et mal élucidé;

6° La disposition allergique semble être due à un facteur dominant mais celui-ci ne détermine pas la nature de l'agent sensibilisant ni le mode clinique de la réaction. Il est vraisemblable que les modalités de la réaction des individus vis-à-vis des infections se trouvent également déterminées par des facteurs héréditaires;

7° La thérapeutique des maladies héréditaires est tout d'abord prophylactique et comprend les diverses mesures eugéniques que nous avons discutées. Il faut savoir cependant que les maladies héréditaires sont accessibles à une thérapeutique curative. Celle-ci modifie le phénotype de l'individu, mais laisse intact le génotype pathologique qui sera transmis aux descendants même en l'absence de manifestations cliniques.

Vu : le Doyen,
ROUSSY

Vu : le Président de thèse,
LOEPER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- APERT. — *L'hérédité morbide*, Paris, 1949.
- APPELMANS et CLAYESOONS. — *Le Scalpel*, 5 janvier 1935.
- ASCHNER. — *La Sem. des Hôp.* Paris, 15 mai 1935.
- BALYEAT. — *Amer. J. of Med. Sciences*, septembre 1928.
- BAUER et ASCHNER. — *Klin. Woch.*, 1922, p. 1250.
- BLUHM. — *Arch. f. Rassen u. Gesellsch. biol.*, 1922, t. XIV, p. 1.
- BULLOCH. — *Treasury of human inheritance*, 1909, t. I, p. 1.
- GATES. — *Heredity in man*, London, 1929.
- GROTE. — *Der Einfluss der Konstitution auf die Pathogenese der Magendarmerkrankungen*, Halle, 1920.
- HALDANE. — Rapp. à la Réunion plé. *Soc. Biol.*, 7-8 juin 1935.
- HERZ. — *Münch. Med. Woch.*, 1912, p. 419.
- JOHANNSEN. — *Elemente der exacten Erblichkeitslehre*, Jena, 1909.
- KOCHH. — *Klin. Woch.*, 25 août 1934.
- LEIDIG. — *Münch. Med. Woch.*, 1921, p. 333.
- LENZ. — *Über die krankhaften Erbanlagen des Menschen*, Jena, 1912.
- MADDOX et SCOTT. — *Med. Journ. of Australia*, 5 janvier 1935.
- MEULENGRACHT. — *Ugeskrift for læger*, 1920, n° 25.
- MUDGE. — *Proc. Roy. Soc. of Med.*, 1909, t. II, p. 126.
- NOORDEN (V.). — *Die Zuckerkrankheit*, Berlin, 1910.

PANNORST. — *Deutsche Med. Woch.*, 21 décembre 1934.

PAUCOT. — *Paris-Méd.*, 26 janvier 1935.

RIEDEL. — *Deutsche Med. Woch.*, 18 mai 1934.

SALLER. — *Einführung in die menschliche Erblichkeitslehre
une Eugenik.*, Berlin, 1932.

SIEMENS. — *Vererbungspathologie des Menschen.*, Berlin,
1923.

— *Zwillingspathologie*, Berlin, 1924.

TURPIN. — *Le Progrès Méd.*, 16 avril 1932.

WEIL. — *Deutsch. Arch. klin. Med.*, 1908, t. XCIII, p. 180.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE I :	
I. — La notion actuelle de l'Hérédité	15
II. — Etiologie des maladies héréditaires . . .	18
III. — Diagnostic de la nature héréditaire . . .	21
IV. — L'hérédité dans les affections endocri- niennes	24
CHAPITRE II :	
I. — Les modifications humorales mal définies. Les diathèses.	27
II. — Les maladies allergiques et la prédisposi- tion morbide.	31
III. — Prophylaxie des maladies héréditaires. .	34
IV. — Moyens thérapeutiques curatifs.	37
CONCLUSIONS.	41
BIBLIOGRAPHIE	43

MAYENNE, IMPRIMERIE FLOCH. — 21-6-1935

